Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über den Einfluß von Insulin und Adrenalin auf die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure im Harn bei gesunden Versuchspersonen und Patienten mit α_2 und γ Globulinvermehrung

---

von

Heidi Fleischmann

aus Roth/Nbg.

1967

1967 N 98

Aus der MEDIZINISCHEN KLINIK der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über den Einfluß von Insulin und Adrenalin auf die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure im Harn bei gesunden Versuchspersonen und Patienten mit α_2 und γ Globulinvermehrung.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Heidi Fleischmann
Roth/Nbg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr.med.K.G.Ober
Referent: Professor Dr.med. N.Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 17.März 1967

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2 - 3
Ergebnisse	4 - 6
Diskussion	7 - 9
Zusammenfassung	10
Abbildungen	11 - 12
Tabellen	13 - 18
Literaturverzeichnis	19 - 21

E i n l e i t u n g

Beziehungen zwischen Insulin und Adrenalin einerseits sowie Insulin und Glukagon andererseits sind seit langem bekannt. So wurde früher angenommen,daß Insulin direkt oder über eine Hypoglykaemie Adrenalin und Glukagon zu mobilisieren vermag (7) Adrenalin und Glukagon sollten hierbei als gegenregulatorisches Prinzip die Glykogenvorräte in der Leber entspeichern und dadurch zu einer Blutzuckererhöhung führen. Diese Vorstellungen haben während der letzten Jahre insofern eine gewisse Einschränkung erfahren,als der Blutzuckerspiegel über eine Zunahme oder eine Abnahme der Insulinbindung in der Leber bereits allein reguliert werden kann (19). Außerdem lassen sich die Effekte des Glukagon und Adrenalin nicht allein über eine Glykogenolyse in der Leber erklären. So mobilisiert Adrenalin über eine Beeinflussung der Hexokinase nicht nur das Glykogen der Leber,sondern auch der Muskulatur (12,13,14). Glukagon besitzt andererseits nach den Untersuchungen von KOPETZ und Mitarbeiter (11) einen Glukokortikoid mobilisierenden Effekt und es führt ferner zu einem signifikanten Anstieg der Katecholaminausscheidung im Harn (28,32). Im gleichen Sinne sprechen Tierversuche,bei denen der Nachweis eines erhöhten Serumadrenalinspiegels nach einer i.v. Glukagonapplikation gelang (8,23,24,). Derartige Befunde haben die Frage aufgeworfen,inwieweit Insulin und Adrenalin,ähnlich wie etwa Glukagon (32),zu einer signifikanten Wirkung auf die Katecholaminausscheidung führen und ob sich korrelationsstatistische Beziehungen zwischen der Katecholaminausscheidung im Harn und dem Verhalten des Blutzuckerspiegels nach Adrenalin-und Insulinapplikation feststellen lassen. Es blieb schließlich auch zu prüfen,ob Unterschiede bezüglich des Ausmaßes einer derartigen Reaktion zwischen norm-und dysproteinaemischen Vergleichskollektiven bestehen.

Methodik

Die Bestimmung der Vanillinmandelsäure (VMS) im Harn erfolgte bei 45 Patienten mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (SCHMID und HENNING). Die Versuchspersonen sammelten jeweils nüchtern an 3 verschiedenen Tagen die während eines Zeitraumes von 2 Stunden produzierte Harnmenge 1.als Kontrolle,2.nach Adrenalin-und 3.nach einer Insulinbelastung. Hierbei wurde 1 γ Adrenalin/kg Körpergewicht und 1 I.E. Altinsulin/6,5kg Körpergewicht i.v. innerhalb eines Zeitraumes von 10 min injiziert.
Die Harnproben wurden mit konz. HCL auf ein pH von 1 gebracht und kurz vor der Untersuchung mit NaCL gesättigt. Die Extraktion von jeweils 20 ml Harn erfolgte im Schütteltrichter 3 mal mit 40 ml Essigsäureaethylester p.a.,das über basischem Aluminiumoxyd aufbewahrt worden war. Die 3 Extrakte wurden vereinigt,mit Nat.sulf.sicc. versetzt und anschließend bei Unterdruck mittels der Wasserstrahlpumpe bei 40° C zur Trockne eingeengt. Nach Lösung des Rückstandes mit 1 ml Essigsäureaethylester im verschlossenen Erlenmeyerkolben und 1/2 stündiger Kühlung im Eisschrank bei 4° C sowie Abgießen in Spitzgläser,haben wir die Extrakte auf Dünnschichtplatten (Kieselgel G,Orginalmethode nach STAHL (29,30) aufgetragen. Auf dem Mittelstreifen der DC-Platte wurden 15 mal 10 µl Extrakt und beiderseits VMS-Standard und Extrakt zur Anfertigung von Leitchromatogrammen langsam und unter Föhnen aufpipettiert. Für die Trennung des Extraktes kam die aufsteigende Chromatographie zur Anwendung,die Trennkammern enthielten 100 ml des Fließmittelgemisches Isopropanol : Essigsäureaethylester : NH_3 : Aqua dest.= 45 : 30 : 17 : 8. Die Ent-

wicklung der Chromatogramme erfolgte bei "Normalsättigung". Bei einer Laufstrecke von 16-17 cm war die Entwicklung nach 4-5 Stunden beendet. Nach Lufttrocknen besprühte man die Leitchromatogramme mit 0,1 %igem Dichlorchinonchlorid-Reagens unter Abdeckung des Mittelstreifen mit einer Glasplatte.
Die VMS enthaltende Zone des Mittelstreifen und ein zweiter Streifen unterhalb der Startpunkte als Leerwert wurden mit einem Spatel abgetragen. In spitzkonischen Zentrifugengläsern wurden die jeweiligen Kieselgelmengen in 7 ml Salzsäure-Glykokoll-Puffer pH 1 suspendiert,die Proben mehrfach kräftig geschüttelt und anschließend bei 2,500 U/min 10 min zentrifugiert. Je 5 ml des klaren Überstandes pipettierte man in Zentrifugengläser ab und versetzte die Lösung mit 1 ml p-Nitranilin.

Die Vorbereitung des Farbreagens erfolgte in folgender Weise:
a) 0,1 %ige Lösung von p-Nitranilin
   0,5 g in etwa 2 ml HCL mit Aqua dest.auf 500 ml auffüllen
b) Natriumnitrit 0,2 %ig in Aqua dest.
c) 0,3 - 0,4 %ige Lösung von Ammoniumsulfamat.

Jeweils 5 ml der gekühlten Lösungen a) und b) wurden gemischt und unter Lichtabschluß 20 min in einem Wasserbad aufbewahrt. Nun wurden 5 ml Lösung c) zugesetzt,anschließend 1 ml Farbreagens und schließlich 1 ml NaOH. Dabei entwickelte sich die Farbreaktion. Die einzelnen Zentrifugengläser wurden auf 10 ml mit Aqua dest. aufgefüllt und die Farbreaktionen im Elko III gegen den in gleicher Weise vor bereiteten Chromatogrammleerwert abgelesen. Sämtliche Versuche erfolgten als Doppelversuche.

Ergebnisse

Beim Vergleich eines Kollektivs von 21 Personen ohne Dysproteinaemie, 10 Fällen mit α_2 und 12 Patienten mit γ Globulinvermehrung fanden sich bezüglich der Harnmenge, der VMS, sowie ihrer Abhängigkeit von einer Adrenalin-und Insulinbelastung fogende Beziehungen:
Beim gesunden Vergleichskollektiv nahm die ausgeschiedene Harnmenge/2 Stunden nach einer Adrenalinbelastung zu, blieb dagegen nach Insulin im Vergleich zur Kontrollperiode unverändert. Die Gruppe mit einer α_2 Globulinvermehrung zeigte nach beiden Belastungen keine Veränderungen der Diurese. Dagegen fand sich bei den Patienten mit einer γ Globulinvermehrung eine Zunahme der Tagesharnmenge um 17,8 % nach Adrenalin und um 15,3 % nach Insulinapplikation. Diese Veränderungen ließen sich allerdings noch nicht statistisch sichern (vgl.Abb.1)
Wesentliche Unterschiede bezüglich der jeweiligen Ausgangsmittelwerte der 3 untersuchten Kollektive konnten nicht festgestellt werden. Somit ist auch nicht zu erwarten, daß eine Änderung der VMS-Ausscheidung mit der Diurese gekoppelt ist.
Die Ausscheidung der VMS während einer Versuchszeit von je 2 Stunden nahm bei der Gruppe ohne Dysproteinaemie nach einer Adrenalinbelastung um 25,7 % nach einer Insulinbelastung um 13,7 % zu. Eine Signifikanz für diese Unterschiede ließ sich nicht errechnen. Eine deutlich höhere Zunahme der VMS im Harn fand sich bei den Dysproteinaemikern, die bei der Gruppe mit α_2 Globulinvermehrung nach einer Adrenalinbelastung 40,1 % ($P < 0{,}001$), nach

der Insulinbelastung sogar 56,7 % ($P < 0,05$) erreichte. Bei der Gruppe mit γ Globulinvermehrung führte die Belastung mit Adrenalin zu einem Anstieg der VMS im Harn um 43,1 %, nach Insulin i.v. konnte eine Zunahme um 42,3% festgestellt werden. Auf Grund erheblicher Streuungen innerhalb dieses Kollektivs ließen sich diese Unterschiede statistisch noch nicht sichern (vgl.Abb.1 und Tab.V)
Während somit der VMS-Anstieg im Harn bei Patienten ohne eine Dysproteinaemie nach Adrenalin größer war als nach Insulin, fanden sich, abgesehen von den quantitativen Beziehungen, umgekehrte Verhältnisse für die Gruppe mit α_2 Globulinvermehrung. Bei diesem Kollektiv war die prozentuale Elevation nach Insulin höher als nach Adrenalin.
Bei einer Hypergammaglobulinaemie konnten dagegen, gemessen an der VMS Ausscheidung im Harn (Abb.2), keine unterschiedlichen Reaktionen zwischen Adrenalin-und Insulinbelastungen festgestellt werden.
Die bei den gleichen Patienten bzw.Versuchspersonen vorgenommenen Kontrollen des Blutzuckerverlaufs, ergaben die in Tab.V und Abb.2 gegenübergestellten Ergebnisse. So zeigt sich, daß Versuchspersonen ohne eine Dysproteinaemie im Bereich der α_2 und γ Globuline am stärksten gegen Insulin oder Adrenalin mit einer Hypo-bzw.Hyperglykaemie reagieren. Bezüglich der Ansprechbarkeit auf Insulin verhalten sich die Gruppen mit α_2 und γ Globulinvermehrung gleich. Der prozentuale Blutglukoseanstieg nach Adrenalin war bei der Gruppe mit α_2 Globulinvermehrung signifikant geringer als der des Vergleichskollektivs. Zwischen dem Vergleichskollektiv und der Gruppe mit γ Globulinvermehrung fanden sich dagegen keine wesentlichen Unterschiede (vgl.Abb.2).
Addierte man im Einzelfall den jeweiligen Anstieg auf maximale Blutzuckerwerte nach Adrenalin und den Differenzwert zwischen Ausgangspunkt und dem Minimalwert nach Insulin,

so fanden sich bei Gegenüberstellung der 3 geprüften Gruppen die geringsten Unterschiede bei Patienten mit einer γ Globulinvermehrung,die größten beim Vergleichskollektiv. Allerdings ließen sich auch diese Unterschiede statistisch nicht sichern.

Diskussion

Die vorliegenden Befunde haben gezeigt,daß Insulin-oder Adrenalinbelastung ebenso wie Glukagon (28,32) zu einer Vermehrung der Katecholaminausscheidung im Harn führt. Es ist hierbei interessant,daß das Ausmaß dieser Reaktion offenbar bei Patienten mit einer Dysproteinaemie etwas größer ist,als bei einem Kontrollkollektiv ohne pathologisches Eiweißspektrum. Damit stimmen frühere Untersuchungsergebnisse überein,die bereits eine Mobilisierung von Adrenalin durch eine Insulinapplikation wahrscheinlich gemacht haben (7,10,21,22). Für diesen Anstieg der VMS im Harn dürfte jedoch nicht allein das Ausmaß des jeweiligen hypoglykaemischen Effektes maßgebend sein,da sich keine korrelationsstatistischen Beziehungen zwischen dem Anstieg der VMS im Harn und der jeweiligen Blutzuckerverminderung ergab. Für komplexe Zusammenhänge dieser Regulationsmechanismen spricht im übrigen auch die Beobachtungstatsache,daß trotz einer geringeren Insulinwirkung bei Patienten mit einer Dysproteinaemie der Anstieg der VMS im Harn sogar höher als bei dem Vergleichskollektiv war. Allerdings muß hierbei berücksichtigt werden,daß die Dauer der hypoglykaemischen Reaktion auch das Ausmaß der Gegenregulation durch das sympatiko-adrenale System zu beeinflußen vermag.Die Tatsache,daß bei Patienten mit einer Dysproteinaemie der maximale Effekt des Insulin auf die Glukose und damit das Minimum der jeweiligen Blutzuckerwerte bei diesen Patienten im Mittel erst 30 min nach der Insulininjektion auftritt und somit der "Stresseffekt" der hypoglykaemischen Reaktion länger anhält,könnte für den unterschiedlichen Anstieg der VMS im Harn von Dysproteinaemikern verantwortlich zu machen sein. Die Versuchser-

gebnisse deuten aber gleichzeitig darauf hin,daß im Gegensatz zum Insulin der Adrenalineffekt auf die Glukose im Blut bei Dysproteinaemikern weder quantitativ noch zeitlich einen wesentlichen Unterschied gegenüber dem Vergleichskollektiv ohne Dysproteinaemie gezeigt hat. Da Adrenalin nach den Befunden von LEVINE (12,13,14) vorwiegend einen glykogenolytischen Effekt in der Muskulatur entfaltet,dürften also diese Stoffwechselvorgänge durch eine Vermehrung der α_2 oder γ Globuline nicht wesentlich beeinflußt werden. Dagegen ist die Ausscheidung der VMS im Harn bei den Dysproteinaemikern unter der Adrenalinbelastung höher gewesen als bei den Normoproteinaemikern, sodaß man fürs erstere eine vermehrte Elimination von Katecholaminmetaboliten etwa durch eine verminderte Bindung des Adrenalin in Blut und Geweben,bzw.eine vermehrte Clearance,anzunehmen hätte. Inwieweit in diesem Zusammenhang die Befunde von RUBINSTEIN und Mitarbeiter (21,22) eine besondere Bedeutung gewinnen muß noch offenbleiben. Diese Autoren fanden im Tierversuch,im Rahmen einer Leberschädigung,einen erheblichen Anstieg der Katecholamine im Blut mit nachfolgender Leberglykogenverarmung und Zunahme der Phosphorylaseaktivität in der Leber.
Im Gegensatz zum Adrenalin zeigte Insulin bezüglich seiner Effekte auf die Zuckerregulation eine gewisse Parallele zu den entsprechenden Glukagonwirkungen bei Patienten mit schweren Leberparenchymerkrankungen (15,16,17,32). Möglicherweise beruht der protrahierte Glukagoneffekt mit einem Glukosemaximum,das im Vergleich zu Lebergesunden bei schweren dekompensierten Leberzirrhosen erst zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt auftritt,darauf, daß Insulin bei diesen Patienten als gegenregulatorisches Prinzip erst

wesentlich später in aktiver Form mobilisiert werden kann. Im Gegensatz zum Insulin und Adrenalin hatte allerdings Glukagon zu keinem unterschiedlichen Anstieg der VMS bei Lebergesunden und Leberkranken geführt(28,32). Daß an dem Gesamtkomplex der Beziehungen zwischen Insulin, Katecholaminen und Glukagon einerseits und dem jeweiligen Blutzuckerspiegel andererseits die Eiweißbindung des Insulin eine besondere Bedeutung hat,steht zweifellos fest (1-6,19). Inwieweit jedoch diese mehr oder weniger spezifische Insulin-Eiweiß-Bindung bei Dys-und Paraproteinaemien eventuell nach Applikation bestimmter Medikamente eine quantitative oder qualitative Veränderung erfährt und insbesondere ob sich die sogenannte "insuline-like activity" auf Grund von Verschiebungen des Eiweißspektrum wesentlich ändern kann,muß vorerst noch offen bleiben.

Zusammenfassung

Die Vanillinmandelsäure (VMS) wurde als quantitativ wichtigstes Stoffwechselprodukt des Katecholaminstoffwechsels im Harn vor und nach Adrenalin-und Insulinbelastungen bei Probanden ohne Dysproteinaemie sowie bei Kollektiven mit α_2 oder γ Globulinvermehrung bestimmt. Bei sämtlichen 3 untersuchten Gruppen nahm die Ausscheidung der VMS im Harn sowohl nach Adrenalin als auch nach Insulin zu,beim Vergleichskollektiv nach Adrenalin um 25,7 % nach Insulin um 13,7 %,bei der Gruppe mit α_2 Globulinvermehrung nach Adrenalin um 40,1 % nach Insulin um 56,7 % und schließlich bei der Gruppe mit γ Globulinvermehrung nach Adrenalin um 23,1 % und nach Insulin um42,3 %. Damit zeigte sich,daß die Zunahme der VMS im Harn bei Patienten mit einer Dysproteinaemie höher war,als bei dem entsprechenen Vergleichskollektiv. Während bei Probanden ohne Dysproteinaemie nach Adrenalin und bei der Gruppe mit α_2 Globulinvermehrung nach Insulinbelastung der höchste Anstieg der VMS im Harn gefunden wurde,war die mittlere Ausscheidung der VMS nach Adrenalin und Insulin bei der Gruppe mit γ Globulinvermehrung annähernd gleich. Eine Beziehung zwischen der maximalen Differenz der Blutzuckerwerte nach Insulin-bzw. Adrenalinbelastung und der Ausscheidung der VMS im Harn konnte nicht errechnet werden.

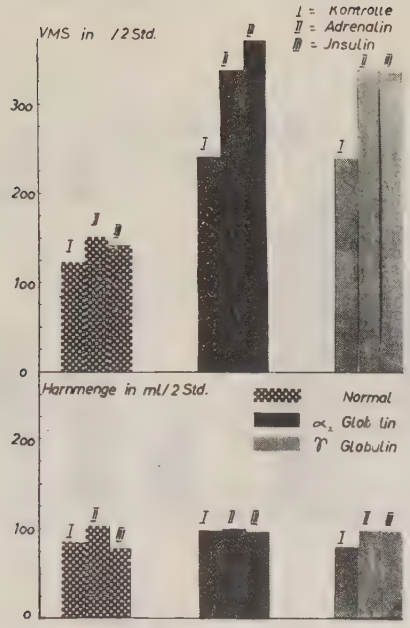

Abb.1: Mittelwerte von Harnmenge und Vanillinmandelsäure-ausscheidung im Harn vor und nach Adrenalin-und Insulinbelastungen bei Versuchspersonen ohne Dysproteinaemie, sowie Patienten mit einer α_2 bzw. γ Globulinvermehrung.

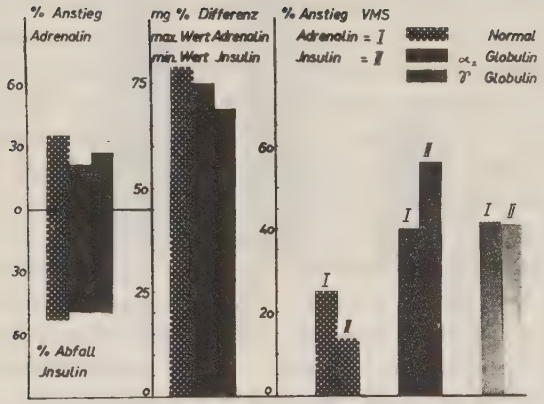

Abb.2: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Differenz des Blutzuckermaximalwertes nach Adrenalinbelastung und Blutzuckerminimalwertes nach Insulinbelastung, sowie prozentualer Anstieg der Vanillinmandelsäure im Harn nach Adrenalin und Insulin i.v. bei Versuchspersonen ohne Dysproteinaemie (21 Fälle), bei Patienten mit Vermehrung der α_2 Globuline (10 Fälle) sowie der γ Globuline (12 Fälle).

Tabelle I

Harnmenge, VMS sowie niedrigster Blutzuckerwert nach Insulin und höchster Blutglucosewert nach Adrenalin bei Patienten als Versuchspersonen ohne pathologische Eiweißversc hiebung im Serum.

Nr.	Diagnose	Kontrolle Harnmenge in ml	Kontrolle VMS in	Adrenalin Harnmenge in ml	Adrenalin VMS in	Insulin Harnmenge in ml	Insulin VMS in	Blutgluc ose % Abfall nach I. Insulin	Blutgluc ose % Anstieg nach II. Adrenalin
1	Adipositas	152, 0	80,8	131,0	59,0	26,5	225,0	82,5	25,0
2	Gast ropathie	59,0	122,7	91,0	120,9	70,0	77,6	49,9	18,9
3	spastisches Colon	124,0	202,0	9,5		150,0	219,0	35,7	16,6
4	Durchblutungsst.	34,0	73,4	105,0	82,4	74,0	184,6	45,8	18,8
5	veg. Dystonie	42,0	119,5	73,0	257,7	31,0	114,7	53,7	20,0
6	Jackson Epilepsie	28,0	56,3	70,0	92,4	64,0	101,1	44,3	36,2
7	Toxikose	28,0	85,3	118,0	152,2	54,0	88,6	55,3	27,0
8	genuine Epilepsie	40,0	51,6	105,0	58,2	51,0	50,5	62,1	35,0
9	Ulcus duodeni	108,0	87,0	235,0	233,0	125,0	44,0	75,7	63,6
10	Lungenabszess	180,0	428,0	180,0	311,0	150,0	384,0	51,8	30,2
11	Lebercirrhose	150,0	135,0	45,0	87,3	80,0	131,0	39,3	20,5
12	Hypogenitalismus	50,0	54,5	80,0	136,6	50,0	56,5	59,7	73,8
13	Coxarthrosis	205,0	47,4	90,0	41,4	135,0	31,2	36,9	47,2
14	Colitis ulcerosa	90,0	124,0	225,0	104,0	80,0	130,0	60,0	23,7
15	Hypophysentumor	110,0	40,7	135,0	59,4	115,0	55,8	48,6	32,3
16	Fettleber	140,0	32,3	75,0	34, 5	115,0	34,5	46,4	25,6
17	Magenresktion	20,0	10,6	65,0	15,0	30,0	12,6	48,7	55,5
18	Hypertonie	50,0	140,0	65,0	136,5	95,0	151,0	59,4	48,4
19	Osteochondrose	20,0	93,0	125,0	463,0	20,0	80,8	52,4	34,9
20	Rektumpolyp	55,0	320,0	80,0	471,0	40,0	415,0	53,3	47,2
21	veg. Dystonie	90,0	293,0	120,0	271,0	75,0	295,0	51,8	39,5
	Su.	1775,0	2535,0	2252,5	3186,6	1618,5	2882,5	1111,0	739,8
	MW.	84,5	120,7	107,3	151,7	77,1	137,3	52,9	35,2

Tabelle II

Harnmenge, VMS sowie niedrigster blutzuckerwert nach Insulin und höchster Blutglucosewert nach Adrenalin bei Patienten als Versuchspersonen mit α Globulinvermehrung im Serum.

Nr.	Diagnose	Kontrolle Harnmenge in ml	Kontrolle VMS in	Adrenalin Harnmenge in ml	Adrenalin VMS in	Insulin Harnmenge in ml	Insulin VMS in	Blutglucose % Abfall nach I. Insulin	Blutglucose % Anstieg nach II. Adrenalin
1	Asthma bronc hiale	46,0	231,7	136,0	212,0	72,0	419,0	78,8	22,0
2	Cardiastenose	210,0	412,0	74,0	425,0	72,5	481,0	51,6	17,8
3	Ileitis terminalis	238,0	248,0	70,0	359,0	95,0	228,0	21,7	21,6
4	Adipositas	105,0	54,0	125,0	52,5	80,0	207,0	61,1	30,2
5	Pyelonephritis	90,0	253,0	100,0	215,0	90,0	203,0	62,3	13,9
6	pri.chron.Polyarthr.	50,0	416,0	100,0	462,0	175,0	466,0	20,0	27,3
7	Sinusitis maxillaris	45,0	159,0	85,0	243,0	60,0	242,0	51,3	12,2
8	Blasencarzinom	65,0	210,0	80,0	376,0	70,0	319,0	64,1	18,9
9	Sprue Syndrom	40,0	173,0	155,0	752,0	120,0	605,0	57,9	24,9
10	Zust.n.Pleuraerguß	45,0	218,0	80,0	231,0	65,0	552,0	25,4	22,4
	Su.	934,0	2374,7	1005,0	3327,5	899,5	3722,0	494,1	211,1
	MW.	93,4	237,5	100,5	332,8	90,0	372,2	49,4	21,1

Tabelle III

Harnmenge,VMS sowie niedrigster Blutzuckerwert nach Insulin und höchster Blutglucosewert nach Adrenalin bei Patienten als Versuchspersonen mit γ Globulinvermehrung im Serum.

Nr.	Diagnose	Kontrolle Harnmenge in ml	Kontrolle VMS in	Adrenalin Harnmenge in ml	Adrenalin VMS in	Insulin Harnmenge in ml	Insulin VMS in	Blutglucose % Abfall nach I. Insulin	Blutglucose % Anstieg nach II. Adrenalin
1	Bronchialcarzinom	65,0	66,0	50,0	51,0	110,0	122,0	60,0	27,4
2	Hypernephrom	165,0	102,0	120,0	211,0	90,0	76,5	25,7	25,0
3	Lebercirrhose	90,0	149,0	70,0	225,0	45,0	199.0	50,0	51,2
4	Fettleber	60,0	313,0	115,0	489,0	70,0	423,0	48,5	10,0
5	Cholecystoektomie	110,0	470,0	150,0	736,0	110,0	698,0	53,0	23,2
6	Anaemie	95,0	59,0	175,0	93,0	75,0	43,5	48,7	26,7
7	Cholecystoektomie	75,0	142,0	100,0	189,0	95,0	231,0	57,1	10,3
8	lupoide Hepatitis	30,0	154,0	100,0	277,0	120,0	277,0	40,0	25,1
9	pri.chron.Polyarthr.	60,0	349,0	60,0	653,0	45,0	457,0	37,9	47,1
10	Thrombophlebitis	105,0	454,0	105,0	715,0	160,0	843,0	54,0	18,0
11	Magencarzinom	45,0	296,0	45,0	290,0	145,0	555,0	52,9	40,7
12	Glomerulonephritis	50,0	257,0	3o,0	94,0	30,0	75,0	67,6	21,3
	Su.	950,0	2811,0	1120,0	4023,0	1095,0	4000,0	595,2	325,7
	MW.	79,2	234,3	93,3	335,3	91,3	333,3	49,6	27,1

Tabelle IV

Harnmenge und Vanillinmandelsäureausscheidung vor und nach i.v. Insulin- und Adrenalinbelastungen bei einem Vergleichskollektiv ohne pathologische Eiweißveränderungen sowie bei Patienten mit Vermehrung der α_2 und γ Globuline im Serum.

	Kontrolle Harnmenge in ml	Kontrolle VMS in	Adrenalin Harnmenge in ml	Adrenalin VMS in	Insulin Harnmenge in ml	Insulin VMS in	% Anstieg nach I. Insulin	% Anstieg nach II. Adrenalin
				gesundes Vergleichskollektiv (21 Fälle)				
Su.	1775,0	2535,0	2252,5	3186,6	1618,5	2882,5		
MW.	84,5	120,7	107,3	151,7	77,1	137,3	13,7	25,7
				Patienten mit Vermehrung der α_2 Globuline im Serum (10 Fälle)				
Su.	934,0	2374,7	1005,0	3327,5	899,5	3722,0		
MW.	93,4	237,5	100.5	332,8	90,0	372,2	56,7	40,1
				Patienten mit Vermehrung der γ Globuline im Serum (12 Fälle)				
Su.	950,0	2811,0	1120,0	4023,0	1095,0	4000,0		
MW.	79,2	234,3	93,3	335,3	91,3	333,3	42,.3	43,1

Tabelle V

Abnahme der Blutzuckerwerte nach Insulin und Anstieg nach Adrenalin in % des Ausgangswertes bei Patienten ohne Verschiebung des Eiweißspektrums sowie bei Fällen mit α_2 und γ Globulinvermehrung.

	% Abfall nach I. Insulin	% Anstieg nach II. Adrenalin	Summe von I.u.II.	Differenz max. Adrenalin min. Insulin in mg%
	gesundes Vergleichskollektiv (21 Fälle)			
Su.	1111,0	739,8	1811,3	1627,3
MW.	52,9	35,2	86,3	77,5
	Patienten mit Vermehrung der α_2 Globuline im Serum (10 Fälle)			
Su.	494,1	211,1	705,2	750,0
MW.	49,4	21,1	70,5	75,0
	Patienten mit Vermehrung der γ Globuline im Serum (12 Fälle)			
Su.	595,2	325,7	920,9	809,8
MW.	49,6	27,1	76,7	67,5

Tabelle VI

VMS im Harn	P
VMS Vergleichskollektiv O Wert/α_2 Globulinvermehrung O Wert	$P < 0{,}005$
VMS Vergleichskollektiv O Wert/γ Globulinvermehrung O Wert	$P < 0{,}02$
VMS Vergleichskollektiv O Wert/ Vergleichskollektiv Adrenalin	P -------
VMS α_2 Globulinvermehrung O Wert/α_2 Globulinvermehrung Adrenalin	$P < 0{,}001$
VMS α_2 Globulinvermehrung O Wert/α_2 Globulinvermehrung Insulin	$P < 0{,}05$
VMS γ Globulinvermehrung O Wert/γ Globulinvermehrung Adrenalin	P -------
VMS γ Globulinvermehrung O Wert/γ Globulinvermehrung Insulin	P ------
VMS % Anstieg Adrenalin Vergleichskollektiv/ % Abfall Insulin Vergleichskollektiv	P ------
VMS % Anstieg Adrenalin α_2 Globulinvermehrung/ % Abfall Insulin α_2 Globulinvermehrung	P ------

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ANTONIADES,H.N.,P.M.BEIGELMANN,R.B.TREMQUAADA
und K.GUNDERSEN:
Endocrinology 69,46 (1961)

2. ANTONIADES,H.N.,J.A.BOUGAS,H.M.PYLE,R.CAMERINI-DAVALOS
und K.GUNDERSEN:
New Engl.J.Med.267,953 (1962)

3. ANTONIADES,H.N.,J.H.BOUGAS und H.M.PYLE:
New Engl.J.Med.267,218 (1962)

4. ANTONIADES,H.N.und K.GUNDERSEN:
Endocrinology 70,95 (1962)

5. ANTONIADES,H.N.,K.GUNDERSEN und H.M.PYLE:
Endocrinology 69,163 (1961)

6. DITSCHUNEIT,H.,E.F.PFEIFFER und H.G.ROSSENBECK:
Klin.Wschr.39,71 (1961)

7. EULER VON,U.S.,D.IKKOS und R.LUFT:
Acta Endocrinologica 38,441 (1961)

8. GLASSER,ST.R.und S.J.IZZO:
Endocrinology 70,54 (1962)

9. GNUDI,A.,A.BARONCHIELLI,G.LUCARELLI,C.COSCELLI
und G.BAZZICALUPO:
L.Ateneo Parmense 33,193 (1962)

10.GOLDFIEN,A.,R.MOORE,SH.ZILELI,L.L.HAVENS,L.BOLING
a) und G.W.THORN:
J.Clin.Endocrinology and Metabolism 21,296 (1961)

b) HENNING,N.:
Klin.Laboratoriumsdiagnostik
Urban Schwarzenberg Verlag,München 3.Auflage 1965

11.KOPETZ,K.,K.P.EYMER,K.SCHWARZ und K.F.WEINGES:
8.Symp.Dtsch.Ges.Endokrinol.1961,365

12.LEVINE,R.:
Diabetes 10,421 (1961)

13.LEVINE,R.und M.S.GOLDSTEIN:
Vortrag Nijmwegen (Holland) 1957

14.LEVINE,R.und M.S.GOLDSTEIN:
Rec.Progr.Horm.Res.11,343 (1955)

15.LINKE,A.:
Proc.7.Coll.Diab.Brugas 1959,323

16.LINKE,A.:
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.65,699 (1959)

17.LINKE,A.und B.HESS:
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.66,203 (1960)

18.MAXIMCHUK,A.J.und RUBINSTEIN,D.:
Ann.Occupational Hyg.4,49 (1961)

19.PFEIFFER,E.F.,H.DITSCHUNEIT und R.ZIEGLER:
Klin.Wschr.39,415 (1961)

20.RALL,T.W.,E.W.SUTHERLAND und W.D.WOSILAIT:
J.Biol.Chem.218,483 (1956)

21.RUBINSTEIN,D.:
Amer.J.Physiol.203,1033 (1962)

22.RUBINSTEIN,D.,M.A.HAMID,F.FESSLER und J.C.BECK:
Fifth Congr.Internat.Diab.Fed.,Toronto 1964,Excerpta Med.,Internat.Congr.Ser.Nr.74,Excerpta Med.Found. Amsterdam 1964

23.SARCIONE,E.J.,J.E.SOKAL und K.E.GERSZI:
Endocrinology 67,337 (1960)

24.SCIAN,L.E.,C.D.WESTERMANN,A.S.VERDESCA und J.G.HILTON:
Amer.J.Physiol.159,867 (1960)

25.SCHMID,E.und N.HENNING:
Klin.Wschr.41,566 (1963)

26.SCHMID,E.,K.BACHMANN,H.HAAS,K.SCHMERWITZ,W.SÜSS,
P.WINTER und L.ZICHA:
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.70.Kongr. 1964

27.SCHMID,E.,G.SÜSS,L.ZICHA,E.SÜSS und P.WEISS:
Arzneim.Forsch.14,852 (1964)

28.SCHMID,E.,L.ZICHA und W.JOHN:
Z.f.Gastroenterologie 2,214 (1964)

29.STAHL,E.:
Dünnschichtchromatographie Springer-Verlag,
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

30.STAHL,E.:
ders. Pharmazie 11,633 (1956)
ders. Chemiker Ztg.82,323 (1958)
ders. Arch.Pharmaz.292,411 (1959)
ders. Pharm.Rdsch.Nr.2,1 (1959)

31.VASSALLE,M.:
Amer.J.Physiol.200,530 (1961)

32.ZICHA,L.,E.SCHMID und E.WINKLER:
Endokrinologie (im Druck).

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Professor Dr. med. N.Henning
für die Übernahme des Referates
zu danken.

Fernerhin möchte ich mich bei
Herrn Dr. med. L.Zicha für die
freundliche Überlassung des
Themas und die vorzügliche
Unterstützung in Rat und Tat
herzlich bedanken.

L e b e n s l a u f

Als Tochter des Arztes Dr. med. Friedrich Fleischmann und seiner Ehefrau Irmtraud, geb. Böhm wurde ich am 17.7.1940 in Roth/Nbg geboren. Nach dem Besuch der Volksschule, war ich 6 Jahre in der Oberrealschule St. Maria Stern, Immenstadt/Allgäu und 3 Jahre im Realgymnasium der Wilhelm-Löhe-Schule, Nürnberg, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.
Seit dem Wintersemester 1960/61 studierte ich an der Universität Erlangen Medizin. Das klinische Studium begann ich im Wintersemester 1963/64 und habe im März 1967 das medizinische Staatsexamen abgelegt.

Erlangen, den 17. März 1967

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck - Fotodruck
– J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 –